

The Path of Alzheimer's disease

Citation for published version (APA):

Jansen, W. (2016). The Path of Alzheimer's disease: from neuropathology to clinic. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. NeuroPsych Publishers. <https://doi.org/10.26481/dis.20161125wj>

Document status and date:

Published: 01/01/2016

DOI:

[10.26481/dis.20161125wj](https://doi.org/10.26481/dis.20161125wj)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

SUMMARY

Future disease-modifying interventions for Alzheimer's disease (AD) are most likely to be effective in the earliest stages of the disease. However, the development of treatment strategies is hampered by uncertainty about the evolution of the long pre-dementia phase of AD. To facilitate early identification, this thesis investigated the relation between risk and protective factors for AD, neuropathology and cognition in the pre-dementia phase of AD. In part I, we estimated the prevalence of AD pathology during life. In part II, we studied the relation between AD neuropathology and cognitive functioning. In part III, we investigated the cognitive trajectory preceding AD-type dementia diagnosis and its diagnostic value.

To understand the onset of AD, a reliable estimate of the prevalence of AD pathology during life was needed. We investigated the prevalence of amyloid pathology by individual participant data meta-analyses in which we measured amyloid with a PET or CSF biomarker. In **chapter 1**, we analyzed data from 55 studies and provided prevalence estimates of amyloid pathology in persons with normal cognition, subjective cognitive impairment and mild cognitive impairment (MCI) over an age range from 18 to 100 years. We showed that the prevalence of amyloid pathology was associated with age, *APOE* genotype, and presence of cognitive impairment. These findings suggested a 20- to 30-year interval between first development of amyloid positivity and onset of dementia. In **chapter 2**, we used data from 29 studies to estimate the prevalence of amyloid pathology in persons with dementia. Among participants with dementia, the prevalence of amyloid positivity was associated with clinical diagnosis, age, and *APOE* genotype. Findings indicated the potential clinical utility of amyloid imaging for differential diagnosis in early-onset dementia and to support the clinical diagnosis of participants with AD-type dementia and noncarrier *APOE*- ϵ 4 status who are older than 70 years.

The next step was to obtain a better understanding of disease progression by investigating the relationship between AD and other brain pathologies and cognition. In **chapter 3**, we performed a cross-sectional study of non-demented adults enrolled in the amyloid biomarker prevalence study and found that amyloid pathology was associated with low memory performance among cognitively normal individuals aged over 70 years, but not with low global cognition performance as measured with the MMSE. In MCI patients, amyloid pathology was related to low performance on both memory and MMSE at all ages. Male sex, low educational level and *APOE*- ϵ 4 carriership advanced the onset of cognitive impairment independent of amyloid status. Results suggested an interval of 15 years between onset of amyloid positivity and memory impairment, and an interval of 15 years between onset of memory impairment and AD-type dementia. In **chapter 4**, we examined the relation of 7 neuropathologies with the trajectory of cognitive decline at varying ages in cognitively healthy persons recruited from the Religious Orders Study and Memory and Aging project in Chicago. After accounting for all pathologic indices, tangle density, Lewy bodies, gross infarcts and TDP-43 were associated with the nonlinear trajectory of cognitive decline. The deleterious effect of neuropathologies

on the trajectory of cognitive decline did not systematically vary by age. This suggested that the neuropathologic mechanisms underlying cognitive decline in the young-old are similar to those contributing to cognitive decline in the old-old.

Knowledge about the development of AD should ultimately be implemented in clinical practice to promote individualized diagnosis and prognosis. In **chapter 5**, we assessed the rate of decline in 6 cognitive domains of initially non-demented individuals who developed dementia at follow-up and compared this with the rate of decline in persons who remained free of dementia by means of meta-analysis. During a mean observational period of 4.5 years prior to dementia diagnosis, the strongest indicators of future AD-type dementia were accelerated decline in episodic memory and global cognition. Decline in attention/information processing speed did not discriminate between future dementia converters and non-converters. In **chapter 6**, expert panels were asked to diagnose patients of the LeARN prospective cohort study without and with information on the neuropsychological assessment in order to investigate the added diagnostic and prognostic value of a complete neuropsychological assessment as administered after the clinical evaluation in memory clinics. We showed that administration of a complete neuropsychological assessment after standard clinical evaluation had added value for diagnosing cognitive syndrome and its underlying etiology in patients regarded as non-demented based on the first clinical impression. Further, inclusion of neuropsychological assessment in the diagnostic process increased confidence in the diagnosis.

Overall, the studies in this thesis progressed the characterization and identification of persons at risk for AD-type dementia and therefore our conception of the path of AD.

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Toekomstige interventies tegen de ziekte van Alzheimer (AD) hebben de grootste kans van slagen in een zeer vroege fase van de ziekte. Het ontwikkelen van een behandeling wordt echter belemmerd door onduidelijkheid over het beloop van de lange pre-dementie fase van AD. Om vroegtijdige opsporing te bevorderen, werd in dit proefschrift onderzoek gedaan naar de relatie tussen risico- en beschermende factoren voor AD, neuropathologie en cognitie in de pre-dementie fase van AD. In deel I bepaalden we de prevalentie van AD pathologie tijdens het leven. In deel II hebben we de relatie tussen AD pathologie en cognitief functioneren bestudeerd. In deel III onderzochten we het cognitieve traject voorafgaand aan een AD-type dementie diagnose en de diagnostische waarde van het neuropsychologisch onderzoek.

Om beter te begrijpen hoe AD ontstaat was het noodzakelijk om een betrouwbare schatting van de prevalentie van AD pathologie gedurende het leven te maken. Wij onderzochten de prevalentie van amyloïde pathologie door middel van meta-analyses van data van individuele patiënten waarbij amyloïde pathologie was bepaald met beeldvorming (PET) of hersenvocht (CSF) biomarkers. In **hoofdstuk 1** analyseerden we gegevens van 55 studies. Op basis daarvan schatten we de prevalentie van amyloïde pathologie bij personen met normale cognitie, subjectieve cognitieve klachten en lichte cognitieve stoornissen (MCI) met leeftijden van 18 tot 100 jaar. We toonden aan dat de prevalentie van amyloïde pathologie geassocieerd is met leeftijd, *APOE* genotype en de aanwezigheid van cognitieve stoornissen. Deze bevindingen suggereerden dat er een interval van 20 tot 30 jaar bestaat tussen de ontwikkeling van amyloïde positiviteit en het begin van dementie. In **hoofdstuk 2** hebben we gebruik gemaakt van gegevens van 29 studies om de prevalentie van amyloïde pathologie te bepalen bij personen met dementie. We vonden dat de prevalentie van amyloïde positiviteit bij mensen met dementie gerelateerd was aan klinische diagnose, leeftijd en *APOE* genotype. Uit de bevindingen bleek ook dat amyloïde beeldvorming door middel van een PET scan bruikbaar is in de kliniek voor differentiaaldiagnostiek bij dementie op jonge leeftijd en om een klinische diagnose te ondersteunen bij patiënten met AD-type dementie die ouder zijn dan 70 jaar en geen *APOE-ε4* allel dragen.

De volgende stap was om een beter begrip van ziekteprogressie te krijgen door de relatie tussen hersenpathologie en cognitie te onderzoeken. In **hoofdstuk 3** hebben we een cross-sectionele studie gedaan naar volwassenen zonder dementie die deelnamen aan onze biomarker prevalentie studie. We vonden dat amyloïde pathologie geassocieerd was met lage geheugen prestaties onder cognitief normale personen ouder dan 70 jaar, maar niet met lage prestaties op globaal cognitief functioneren. Bij MCI patiënten was amyloïde pathologie gerelateerd aan slechte prestaties op zowel het geheugen als globale cognitie op alle leeftijden. Het mannelijk geslacht, een laag opleidingsniveau en *APOE-ε4* dragerschap vervroegden het ontstaan van cognitieve stoornissen onafhankelijk van de aanwezigheid van amyloïde pathologie. De bevindingen suggereerden een interval van 15 jaar tussen het begin van amyloïde

positiviteit en het ontwikkelen van een geheugen stoornis, en een interval van 15 jaar tussen het ontwikkelen van een geheugen stoornis en het begin van AD-type dementie. In **hoofdstuk 4** onderzochten we de relatie tussen 7 neuropathologieën en het traject van cognitieve achteruitgang op verschillende leeftijden. We rekruteerden hiertoe cognitief gezonde personen uit de Religious Orders Study en het Memory and Aging Project in Chicago. Na controleren voor alle pathologische indices bleek dat tau tangles, Lewy bodies, macroinfarcten en TDP-43 in verband stonden met het non-lineaire traject van cognitieve achteruitgang. De nadelige invloed van neuropathologieën op het traject van cognitieve achteruitgang verschilde niet systematisch met de leeftijd. Dit suggereerde dat de neuropathologische mechanismen die onderliggend zijn aan cognitieve achteruitgang in jongere ouderen dezelfde zijn als die in de oudste ouderen.

Ten slotte, om het stellen van een geïndividualiseerde diagnose en prognose te bevorderen moet kennis over de ontwikkeling van AD uiteindelijk in de klinische praktijk worden toegepast. In **hoofdstuk 5** beschreven we de resultaten van een meta-analyse naar de mate van domein-specifieke cognitieve achteruitgang in de pre-dementie fase en vergeleken we dit met de mate van achteruitgang bij mensen die geen dementie ontwikkelden. Tijdens een gemiddelde observatieperiode van 4,5 jaar voorafgaand aan de dementie diagnose, waren versnelde achteruitgang van het episodisch geheugen en van globale cognitie de sterkste indicatoren van toekomstige dementie van het AD type. Verder viel op dat er in het domein van aandacht/snelheid geen verschil in achteruitgang bestond tussen mensen die dementie ontwikkelden en zij die geen dementie ontwikkelden. In **hoofdstuk 6** onderzochten we de toegevoegde diagnostische en prognostische waarde van een compleet neuropsychologisch onderzoek zoals afgenomen na een standaard klinische evaluatie op geheugenpoli's. Panels van deskundige artsen werden gevraagd om patiënten van de LeARN studie een diagnose toe te kennen zowel zonder als met informatie over het neuropsychologisch onderzoek beschikbaar. We toonden aan dat afname van een volledig neuropsychologisch onderzoek na standaard klinische evaluatie toegevoegde waarde had voor het stellen van een syndroom diagnose en voor het bepalen van de onderliggende etiologie bij patiënten die als niet-dement beschouwd werden op basis van de eerste klinische indruk. Verder vergrootte het opnemen van neuropsychologisch onderzoek in het diagnostisch proces het vertrouwen in de diagnose.

In het algemeen dragen de studies in deze dissertatie bij aan de karakterisering en identificatie van personen met een verhoogd risico op AD-type dementie en daarom ook aan ons begrip van het pad van AD.